

209. Synthese von 1,2-annelierten 1,4-Benzodiazepinen und 4,1-Benzoxazepinen¹⁾

von Werner Müller and Urs Stauss

Forschungsinstitut *Wander* (eine *Sandoz* Forschungsgruppe), *Wander AG*, Postfach 2747, CH-3001 Bern

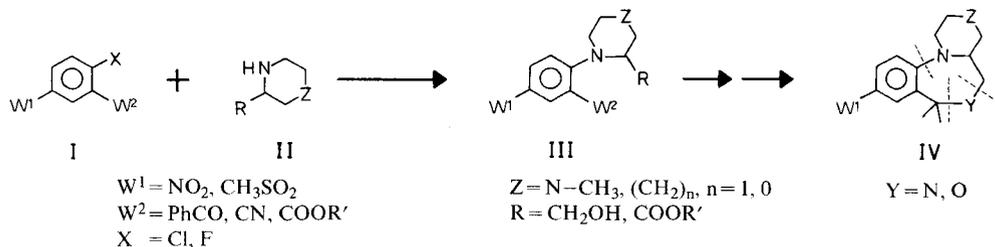
(25. VI. 82)

Summary

The syntheses of 1,2-annelated 1,4-benzodiazepines (IV, Y=N) and 4,1-benzoxazepines (IV, Y=O) are described (*Scheme 1*). The key step is a nucleophilic aromatic substitution of 2-substituted piperazines (II, Z=N-CH₃), piperidines (II, Z=CH₂) or pyrrolidines (II, Z=(CH₂)₀) with activated aryl halides (I).

Im Rahmen einer Studie über Verbindungen mit heterocyclischen Siebenringen haben wir 1,2-annelierte 1,4-Benzodiazepine und 4,1-Benzoxazepine hergestellt. Das Prinzip der Synthese dieser Verbindungen ist im *Schema 1* skizziert²⁾, wobei die Knüpfung des siebengliedrigen Heterocyclus (s. IV) an den beiden mit Heteroatomen besetzten Stellen erfolgt und der Ring, der im Endprodukt IV die Positionen 1 und 2 des Benzazepins überbrückt, bereits in den Ausgangsverbindungen II vorgebildet ist. Der erste Schritt in der Reaktionsfolge ist eine aromatische nucleophile Substitution: durch elektronenanziehende *o*- und *p*-ständige Substituenten doppelt aktivierte Arylhalogenide I werden mit Piperazin-, Piperidin- oder Pyrrolidin-Derivaten II zu III umgesetzt. Durch geeignete Wahl der Substituenten R und W²

Schema 1



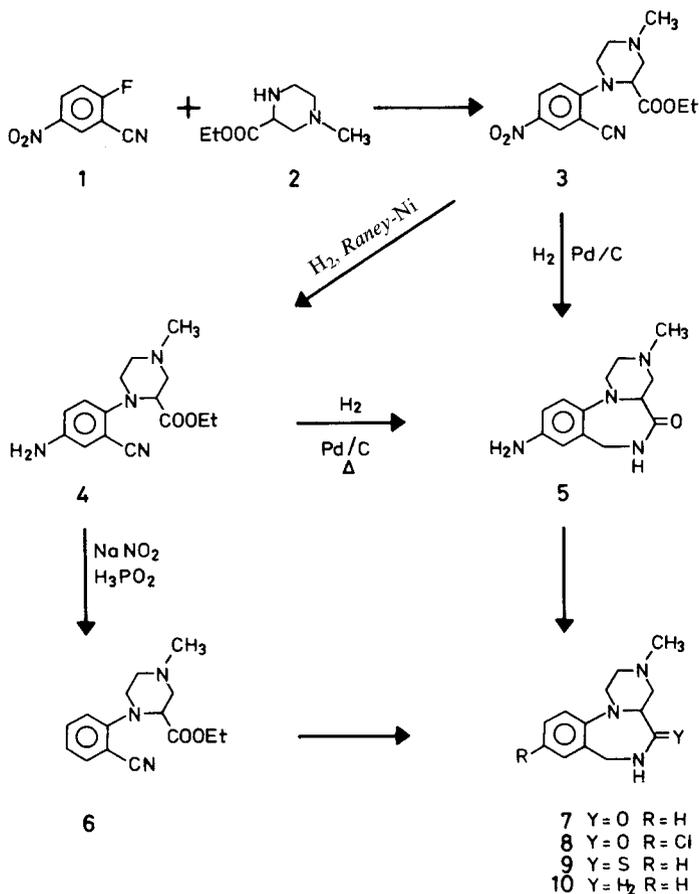
¹⁾ 29. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen; 28. Mitt. [1].

²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeiten erschienen zwei Publikationen, in denen die Benzodiazepine **32** [2] [3], **28** [3] und **31** [3] beschrieben werden. Die veröffentlichten Herstellungsmethoden unterscheiden sich grundlegend von den hier angewandten Synthesen.

können mit dem gleichen Verfahren sowohl 1,4-Benzodiazepine als auch 4,1-Benzoxazepine erhalten werden.

1. Synthese von 1,2-annelierten 1,4-Benzodiazepinen. – Zur Synthese von Pyrazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinen (*Schema 2*) wurde 2-Fluor-5-nitrobenzonnitril (**1**) mit 4-Methylpiperazin-2-carbonsäure-äthylester (**2**) in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie *N*-Methyl-2-pyrrolidon bei 90° (4 Std.) vorerst zu **3** umgesetzt (Ausbeute 70%). Wurde anstelle der Fluorverbindung das Chlor-Derivat verwendet, waren energiereichere Bedingungen nötig (100°, 20 Std.), und die Ausbeute sank auf 25%. Die Nitrilgruppe in Verbindung **3** verhielt sich aussergewöhnlich reaktionsträge; sie wurde weder von Diboran in siedendem THF noch von H₂S in Pyridin angegriffen. Die reduktive Cyclisierung von **3** und **4** zum Lactam **5** mit 10proz. Pd/C erfolgte nur unter energiereichen Bedingungen (120°/200 bar, 72 Std.); mit *Raney*-Nickel in methanolischer KOH-Lösung lief die Reduktion äusserst

Schema 2

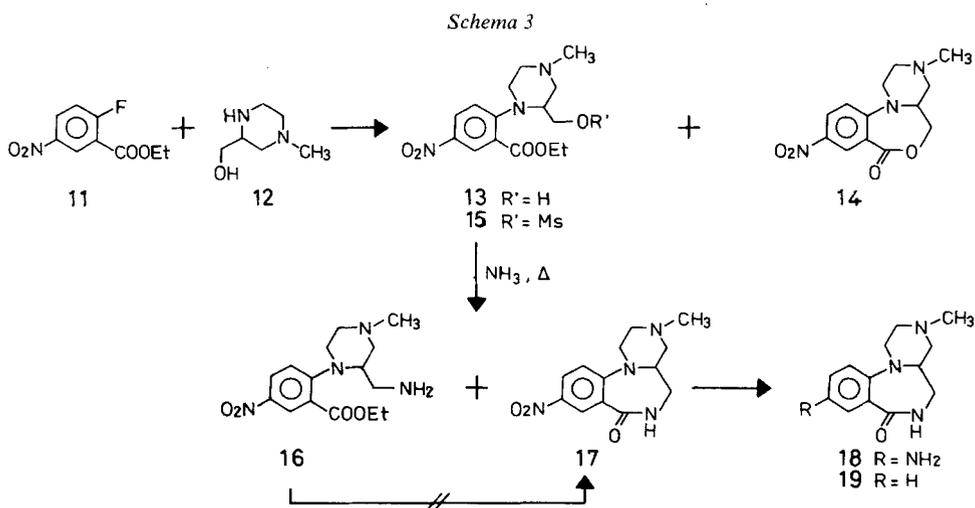


langsam und lieferte Gemische. Die unsubstituierte Verbindung **6** hingegen konnte mit *Raney-Nickel* in guter Ausbeute zum Lactam **7** umgesetzt werden. Das chloresubstituierte Lactam **8** wurde durch *Sandmeyer*-Reaktion aus **5** erhalten.

Unter den Reaktionsbedingungen der klassischen Thioamid-Synthese – Phosphorpentasulfid in Toluol oder Pyridin – verhielt sich das Lactam **7** inert. Ebenfalls erfolgte keine Umsetzung mit dem löslichen Phosphorpentasulfid/Triäthylamin-Komplex [4] und mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid [5]. Unter der Einwirkung von Natriumhydrogencarbonat/Phosphorpentasulfid [6] auf das Lactam **7** bildete sich das Thiolactam **9** nur in schlechter Ausbeute. Bessere Ausbeuten an **9** erhielten wir schliesslich mit einem Gemisch von Phosphorpentasulfid/*N,N*-Dimethylanilin in Acetonitril. Die LiAlH_4 -Reduktion von **7** lieferte **10**.

Pyrazino[1,2-*a*][1,4]benzodiazepine konnten auch ausgehend von 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-äthylester (**11**) und 4-Methyl-2-piperazinmethanol (**12**) (*Schema 3*) synthetisiert werden. Die Substitution wurde ebenfalls in *N*-Methyl-2-pyrrolidon durchgeführt, wobei das Verhältnis von Hydroxyester **13** zu Lacton **14** von der Reaktionstemperatur abhing: bei 50° lag das Verhältnis **13/14** bei ca. 3:1; während sich bei 100° ausschliesslich **14** bildete. Das Nebenprodukt der Substitution am O-Atom des primären Alkohols von **12** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. Der Hydroxyester **13** liess sich vom Lacton **14** leicht durch Chromatographie an Kieselgel trennen. Der mit der Herstellung des Lactons **14** eröffnete Zugang zur Synthese von 4,1-Benzoxazepinen wird in Kap. 2 besprochen.

Der aus **13** hergestellte Methansulfonsäureester **15** reagierte mit Ammoniak im Bombenrohr bei 100° zu einem Gemisch von Aminoester **16** und Lactam **17**. Es gelang nicht, **16** durch thermische Behandlung in verschiedenen Lösungsmitteln in **17** überzuführen. Die Nitrogruppe im Lactam **17** wurde mit *Raney-Nickel* in Essigester reduziert. Durch Diazotierung des Anilins **18** in unterphosphoriger Säure liess sich die unsubstituierte Verbindung **19** gewinnen.

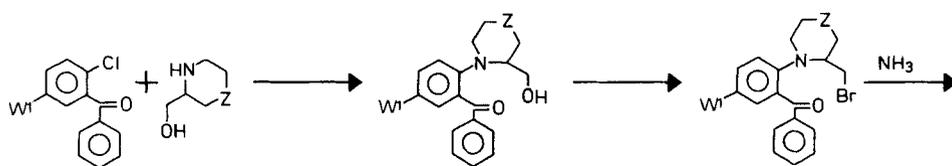


Zur Herstellung der in 7-Stellung mit einem Phenylring substituierten Pyrazino-[1,2-*a*][1,4]benzodiazepine wurden die Benzophenone **20** bzw. **21** (Schema 4) mit 4-Methyl-2-piperazinmethanol (**22**) unter Standardbedingungen³⁾ zu **23** und **24** umgesetzt, wobei im ersten Fall der Äther **25** als Nebenprodukt in geringer Menge isoliert wurde.

Die primären Alkohole **23** und **24** liessen sich mit Thionylbromid in die Bromide **26** bzw. **27** und mit Tosylchlorid in die *p*-Toluolsulfonsäureester überführen. Bromide und *p*-Toluolsulfonsäureester wurden mit Ammoniak in Äthanol im Autoklaven bei 100° in guter Ausbeute zu den Benzodiazepinen **28** und **29** cyclisiert. Die entsprechenden Chloride reagierten unter diesen Bedingungen nicht. Durch selektive Reduktion der aromatischen Nitrogruppe von **28** mit Zinnchlorid in Salzsäure war das Aminobenzodiazepin **30** zugänglich, das durch reduktive Desaminierung bzw. Sandmeyer-Reaktion in die Derivate **31** bzw. **32** übergeführt wurde.

Indem anstelle von 4-Methyl-2-piperazinylmethanol (**22**) 2-piperidinmethanol (**33**) mit **20** bzw. **21** umgesetzt wurde, liessen sich in analoger Weise³⁾ über **34** und **35** sowie **36** und **37** die 7-Phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-*a*][1,4]benzo-

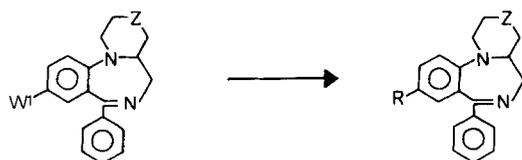
Schema 4



W ¹	Z
20 NO ₂	22 N-CH ₃
21 SO ₂ CH ₃	33 CH ₂
	43 (CH ₂) ₀

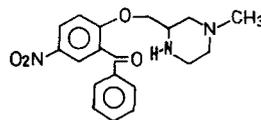
Z	W ¹
23 N-CH ₃	NO ₂
24 N-CH ₃	SO ₂ CH ₃
34 CH ₂	NO ₂
35 CH ₂	SO ₂ CH ₃
44 (CH ₂) ₀	NO ₂

Z	W ¹
26 N-CH ₃	NO ₂
27 N-CH ₃	SO ₂ CH ₃
36 CH ₂	NO ₂
37 CH ₂	SO ₂ CH ₃
45 (CH ₂) ₀	NO ₂



Z	W ¹
28 N-CH ₃	NO ₂
29 N-CH ₃	SO ₂ CH ₃
38 CH ₂	NO ₂
39 CH ₂	SO ₂ CH ₃
46 (CH ₂) ₀	NO ₂

Z	R
30 N-CH ₃	NH ₂
31 N-CH ₃	H
32 N-CH ₃	Cl
40 CH ₂	NH ₂
41 CH ₂	H
42 CH ₂	Cl
47 (CH ₂) ₀	NH ₂
48 (CH ₂) ₀	Cl


25

³⁾ In *N*-Methyl-2-pyrrolidon in Anwesenheit von *N*-Äthyl-diisopropylamin, bei 140–150°.

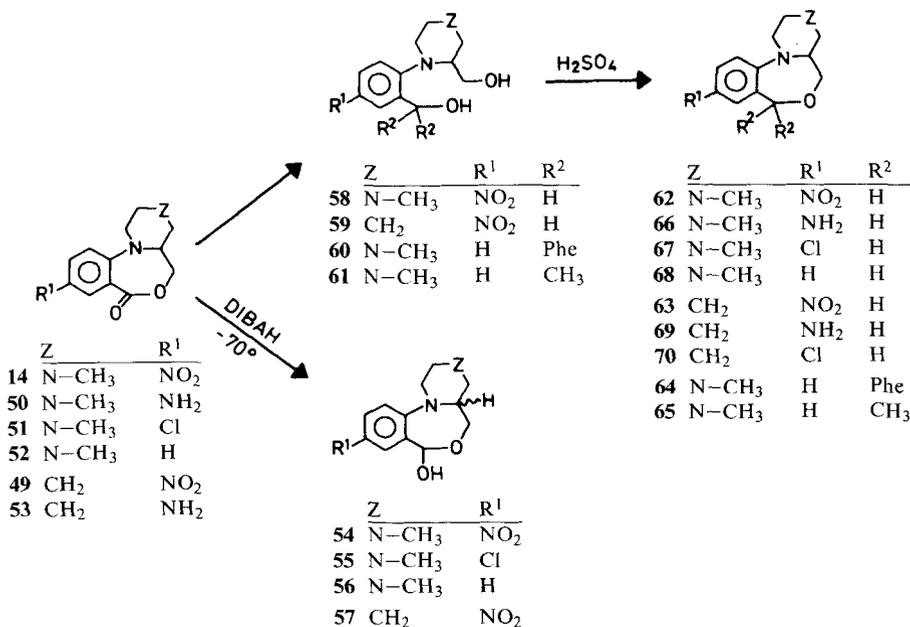
diazepine **38** und **39** herstellen (*Schema 4*; $Z = \text{CH}_2$). Durch Umwandlung der Nitrogruppe in **38** wurden die Derivate **40-42** erhalten.

Die Reaktion von **20** mit 2-Pyrrolidinmethanol (**43**) ergab den Alkohol **44**, der über das Bromid **45** in das Pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin **46** übergeführt wurde. Durch Umwandlung der Nitrogruppe von **46** wurden auch die Verbindungen **47** und **48** zugänglich.

2. Synthese von 1,2-annelierten 4,1-Benzoxazepinen. - Die Lactone **14** und **49** (*Schema 5*) liessen sich, wie oben erwähnt, aus 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-äthylester und 4-Methyl-2-piperazinmethanol bzw. 2-Piperidinmethanol (*Schema 3*) direkt herstellen, indem das Reaktionsgemisch der bei 50° durchgeführten nucleophilen Substitution noch kurz auf 100° erwärmt, oder indirekt, indem der entsprechende isolierte Hydroxyester in Triäthylamin gekocht wurde. Durch Umwandlung der Nitrogruppen von **14** und **49** wurden die in *Schema 5* aufgeführten Lactone **50-52** und **53** der Pyrazino- bzw. der Pyrdo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepine erhalten.

Die Reduktion der Lactone **14**, **51**, **52** und **49** mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -70° [7] führte zu kristallisierbaren Diastereomergemischen (NMR.-Spektren; vgl. *Exper. Teil*) der Benzoxazepinole **54-57** (*Schema 5*), ohne dass sich die Dirole in nennenswerten Mengen bildeten. Mit Natriumborhydrid in Methanol reagierten die Lactone **14** und **49** erstaunlicherweise⁴⁾ schon bei Raumtemperatur rasch und in sehr guten Ausbeuten zu den Diolen **58** bzw. **59**. Die substituierten

Scheme 5



⁴⁾ Ester und Lactone werden im allgemeinen mit NaBH_4 nur langsam reduziert [8].

Diole **60** und **61** wurden durch Reaktion von **52** mit den entsprechenden *Grignard*-Verbindungen hergestellt.

Die Diole **58–61** konnten unter sauren Bedingungen – am besten in 50proz. Schwefelsäure – zu den cyclischen Äthern **62–65** umgewandelt werden, wobei die Ausbeuten bei den substituierten Vertretern **64** und **65** geringer waren als bei den unsubstituierten Verbindungen. Die Äther **66–70** wurden auf die übliche Art (s. oben) aus den entsprechenden Nitroverbindungen erhalten.

Herrn *A. Schnyder* danken wir für die experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heiztisch-Mikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren (Absorptionsbanden in cm^{-1} ; *s*=strong, *m*=medium, *w*=weak) wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer 720 und die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit einem *Varian T60* oder einem *Varian HA-100* aufgenommen. Die Lage der NMR.-Signale ist in ppm bezogen auf internes Tetramethylsilan (=0 ppm) angegeben; *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *qa*=Quadruplett, *m*=Multiplet, *br.*=breite, nicht aufgelöste Signale; *J*=Kopplungskonstante in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem *CEC 21-110B* oder einem *AEI MS30* aufgenommen. Die Spaltprodukte (Hauptfragmente) sind in Einheiten von *m/z* angegeben.

1. Herstellung der 1,4-Benzodiazepine. – Herstellung von 1-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-4-methyl-2-piperazincarbon säure-äthylester (3). Eine Mischung von 4,1 g (25 mmol) 2-Fluor-5-nitrobenzonnitril (**1**; *Aldrich*), 6,0 g (35 mmol) 4-Methyl-2-piperazincarbon säure-äthylester⁵⁾ (**2**), 8,8 ml (50 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 10 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde $4\frac{1}{2}$ Std. auf 90° erhitzt. Danach wurde das Gemisch zwischen Toluol und Wasser verteilt. Die organischen Schichten wurden mit verd. HCl-Lösung extrahiert und die salzsauren Phasen mit NaOH alkalisch gestellt. Nach Abnutschen des ausgefallenen, roten Farbstoffes wurde das Filtrat mit Toluol extrahiert, der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft und der Rückstand (7,2 g) an einer Säule von 70 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}/\text{Äthanol}$ 1:1:1 chromatographiert; 5,6 g (70%) **3**, Smp. $104\text{--}106^\circ$. – IR. (CHCl_3): u.a. 2240w, 1735s, 1350s, 1050m. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 1,3 (*t*, $J=7,3$ H); 2,4 (*s*, 3 H); 2,6 ($d \times d$, $J_1=12$, $J_2=4$, 2 H); 2,95 (*br. d*, 1 H); 3,45 (*d*, $J=12$, 2 H); 3,75 ($d \times d$, $J_1=12$, $J_2=3$, 1 H); 4,2 (*qa*, $J=7$, 2 H); 4,9 (*br. s*, 1 H); 7,2 (d , $J=15$, 1 H); 8,3 ($d \times d$, $J_1=15$, $J_2=3$, 1 H); 8,35 (*d*, $J=3$, 1 H). – MS.: 318 (M^+), 245, 230, 215, 202.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (318,3) Ber. C 56,6 H 5,7 N 17,6% Gef. C 56,7 H 5,8 N 17,6%

Herstellung von 1-(4-Amino-2-cyanophenyl)-4-methyl-2-piperazincarbon säure-äthylester (4). Bei RT./Normaldruck wurden 130,6 g **3** in 2 l Essigester mit *Raney*-Nickel reduziert (H_2 -Aufnahme 29,3 l; ber. 27,6 l). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand (120 g) in Äther mit Aktivkohle behandelt. Kristallisieren aus Äther/Petroläther ergab 113,3 g (96%) **4**, Smp. $107\text{--}109^\circ$. – IR. (CHCl_3): u.a. 3450w, 3350m, 2340m, 1730s, 1050s.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (288,4) Ber. C 62,5 H 7,0 N 19,4% Gef. C 62,5 H 7,2 N 19,2%

Herstellung von 9-Amino-3-methyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-5-on (5). a) Aus **3**. Eine Lösung von 0,9 g **3** in 20 ml Äthanol wurde mit 10proz. Pd/C 1 Std. bei RT., dann 72 Std. bei $110^\circ/200$ bar hydriert. Nach Abnutschen und Eindampfen des Filtrats i.V. wurde der Rückstand (0,9 g) aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ kristallisiert; 0,45 g (60%) **5**, Smp. $214\text{--}220^\circ$ (Zers.)

9-Acetamido-Derivat von **5**: Smp. $247\text{--}250^\circ$ (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 56,3 H 6,4 N 16,9 Cl 10,7%
(330,8) Gef. „ 56,1 „ 6,4 „ 16,8 „ 10,8%

⁵⁾ Hergestellt nach *Jucker & Rissi* [9]; enthielt ca. 10% (GC.) des isomeren 4-Methyl-3-piperazincarbon säure-äthylesters.

b) *Aus 4.* Eine Lösung von 0,5 g **4** in 20 ml Äthanol wurde mit 50 mg PtO₂ 26 Std. bei 100°/90 bar, dann 55 Std. bei 100°/150 bar hydriert. Nach Abnutschen und Eindampfen des Filtrats i.V. wurde der Rückstand an 20 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/CH₃OH/konz. Ammoniak 9:1:0,1 chromatographiert: 0,13 g (32%) **5**, Smp. 221–225° (Zers.; CH₂Cl₂).

Herstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methyl-2-piperazincarbonsäure-äthylester (6). Zur Lösung von 59,0 g (204 mmol) **4** in 500 ml unterphosphoriger Säure/Wasser 1:1 wurde innert 30 Min. bei –10° die Lösung von 16,9 g (245 mmol) Natriumnitrit in 35 ml Wasser getropft. Dann wurde die Temp. innert 4 Std. langsam auf 15° steigen gelassen, die Lösung auf Eis gegossen, mit NaOH alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der über Na₂SO₄ getrockneten org. Phase wurde in Äther mit Aktivkohle behandelt. Kristallisieren aus Äther/Hexan ergab 47,8 g (86%) **6**, Smp. 78–80°.

C₁₅H₁₉N₃O₂ (273,3) Ber. C 65,9 H 7,0 N 15,4% Gef. C 66,2 H 7,1 N 15,4%

Herstellung von 3-Methyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-5-on (7).

a) *Aus 6.* Eine Lösung von 10,0 g **6** und 2,5 g KOH in 200 ml Methanol wurde bei RT./Normaldruck mit Raney-Nickel hydriert (H₂-Aufnahme 1,77 l; ber. 1,64 l). Nach Abnutschen und Eindampfen wurde der Rückstand (7,9 g) in CH₂Cl₂ gelöst und die Lösung durch eine Säule von 50 g Alox (neutral) filtriert. Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Äther ergab 6,8 g (81%) **7**, Smp. 169–171°. – IR. (CHCl₃): u.a. 3390w, 1655s. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 2,40 (s, 3 H); 2,35 (d×d, J₁=14, J₂=7, 2 H); 2,7–3,9 (br. m, 6 H); 4,8 (d×d, J₁=13, J₂=4, 1 H); 6,8–7,4 (br. m, 4 H); 7,65 (br., 1 H).

C₁₃H₁₇N₃O (231,3) Ber. C 67,5 H 7,4 N 18,2% Gef. C 67,5 H 7,4 N 18,1%

b) *Aus 5.* Aus 9,0 g (36,6 mmol) **5** und 2,8 g (40,0 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 10 g Rohprodukt und nach Filtration über 60 g Alox (neutral) mit Essigester 6,0 g (71%) **7** erhalten, Smp. 164–167° (Äther).

Herstellung von 9-Chlor-3-methyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-5-on (8). Zur Lösung von 9,0 g (36,6 mmol) **5** in 100 ml 5proz. HCl-Lösung wurde bei –10° die Lösung von 2,8 g (40,0 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 10 Min. bei –10° gerührt, dann die Diazoniumchlorid-Lösung bei 0° zu einer Mischung von 6,8 g (69 mmol) Kupfer(I)chlorid und 0,7 g Natriumpyrosulfit in 100 ml 5proz. HCl-Lösung getropft und 18 Std. bei 5° gerührt. Danach wurde das Gemisch zwischen verd. NaOH-Lösung und CH₂Cl₂ verteilt, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Kristallisieren aus Äther ergab 5,4 g (56%) **8**, Smp. 215–220°. Nach einer zweiten Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Methanol/Äther betrug der Smp. 220–223°.

C₁₃H₁₆ClN₃O Ber. C 58,8 H 6,1 Cl 13,3 N 15,8%
(265,7) Gef. „ 58,7 „ 6,2 „ 13,4 „ 15,9%

Herstellung von 3-Methyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-5-thion (9). Eine Mischung von 7,2 g (34 mmol) P₂S₅, 4,1 g (34 mmol) *N,N*-Dimethylanilin und 120 ml abs. Acetonitril wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 8,0 g (34 mmol) **7** versetzt und noch 70 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i.V. wurde der Rückstand zwischen verd. HCl-Lösung und Essigester verteilt. Die salzsauren Phasen wurden mit Aktivkohle behandelt, mit NaOH alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Eindampfrückstand (17,4 g) der über Na₂SO₄ getrockneten org. Phase lieferte nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Äther 4,6 g (55%) **9** als gelbe Kristalle, Smp. 179–182°. – MS.: 247 (M⁺), 214, 117, 91.

C₁₃H₁₇N₃S Ber. C 63,1 H 6,9 N 17,0 S 13,0%
(247,4) Gef. „ 62,9 „ 7,2 „ 16,7 „ 13,2%

Herstellung von 3-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydropyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin (10). Zur Suspension von 1,0 g (26 mmol) LiAlH₄ in 10 ml abs. THF wurde bei 0° innert 60 Min. die Lösung von 5,0 g (21,6 mmol) **7** in 50 ml abs. THF getropft. Danach wurde über Nacht bei RT. gerührt und noch 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Unter Eiskühlung wurde mit 6,0 ml K₂CO₃-Lösung tropfenweise versetzt, der anorg. Niederschlag abgenutscht und mit Äther nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der ölige Rückstand (4,5 g) in 10 · 2 HCl überführt, Smp. 269–274° (Zers.).

C₁₃H₁₉N₃ · 2 HCl Ber. C 53,8 H 7,3 Cl 24,4 N 14,5%
(290,2) Gef. „ 53,1 „ 7,4 „ 24,5 „ 14,4%

N-Acetyl-Derivat von **10**: Smp. 122–124° (Hexan).

C₁₅H₂₁N₃O (259,4) Ber. C 69,5 H 8,2 N 16,2% Gef. C 68,8 H 8,2 N 16,1%

N-Benzoyl-Derivat von **10**: Smp. 158–164° (Äther/Hexan).

C₂₀H₂₃N₃O (321,4) Ber. C 74,7 H 7,2 N 13,1% Gef. C 74,3 H 7,4 N 13,1%

Herstellung von 2-(2-Hydroxymethyl-4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoesäure-äthylester (13). Eine Mischung von 133,8 g (0,63 mol) 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-äthylester (**11**) [10], 90,0 g (0,69 mol) 4-Methyl-2-piperazinmethanol (**12**) [9], 121,7 g (0,94 mol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 360 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 21 Std. bei 50° gerührt. Das Gemisch wurde i.V. eingedampft, der Rückstand zwischen Toluol und Wasser verteilt und der Eindampfrückstand (188 g) der über Na₂SO₄ getrockneten Toluolschichten aus CH₂Cl₂/Äther/Hexan kristallisiert: 41,7 g reines **13** vom Smp. 128–133° und 75,7 g Kristallisat vom Smp. 110–125°. Eine zweite Umkristallisation des letzteren aus CH₂Cl₂/Äther ergab 58,1 g reines **13** vom Smp. 123–126°. Die Mutterlaugen (60 g) enthielten ein Gemisch von **13** und Lacton **14** (s. unten). – IR. (CHCl₃): u.a. 3450_w, 1710_s, 1340_s, 1260_m, 1140_m. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,40 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,20 (*d* × *d*, *J*₁ = 9, *J*₂ = 4, 1 H); 2,30 (*s*, 3 H); 2,50–3,05 (*br. m*, 4 H); 3,60 (*br. s*, 1 H, mit D₂O austauschbar); 3,60 (*d* × *d*, *J*₁ = 9, *J*₂ = 3, 2 H); 3,80–4,20 (*m*, 2 H); 4,45 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 7,10 (*d*, *J* = 9, 1 H); 8,20 (*d* × *d*, *J*₁ = 9, *J*₂ = 3, 1 H); 8,55 (*d*, *J* = 3, 1 H).

C₁₅H₂₁N₃O₅ (323,3) Ber. C 55,7 H 6,5 N 13,0% Gef. C 55,7 H 6,7 N 13,0%

Herstellung von 3-Methyl-9-nitro-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7-on (17). Eine Mischung von 20,0 g (62 mmol) **13**, 12,2 g (106,5 mmol) Methansulfonfylchlorid und 400 ml CHCl₃ wurde 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde unter Zugabe von Eis und NaOH alkalisch gestellt und die org. Phase abgetrennt. Der Eindampfrückstand der über Na₂SO₄ getrockneten CHCl₃-Schicht (28 g) wurde in 400 ml ges. alkoholischer Ammoniaklösung 18 Std. im Autoklaven erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. wurde der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und verd. NaOH-Lösung verteilt. Die org. Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (19,5 g) der org. Phase wurde an 600 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/CH₃OH/konz. Ammoniak 9:1:0:1 chromatographiert: 5,7 g (29%) **16**, Smp. 137–140° (CH₃OH/Äther) und Rf 0,45, und 4,0 g (24%) **17**, Smp. 202–204° (Aceton/Äther) und Rf 0,25. – IR. (CHCl₃): u.a. 3400_w, 3200_w, 1670_s. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 2,40 (*s*, 3 H); 2,2–3,3 (*m*, 5 H); 3,45 (*br. d*, 4 H); 7,00 (*d*, *J* = 10, 1 H); 8,20 (*d* × *d*, *J*₁ = 10, *J*₂ = 3, 1 H); 8,40 (*br. s*, 1 H mit D₂O austauschbar); 8,60 (*d*, *J* = 3, 1 H). – MS.: 276 (*M*⁺), 261, 246, 233, 230, 204, 160, 131.

C₁₃H₁₆N₄O₃ (276,3) Ber. C 56,5 H 5,8 N 20,3% Gef. C 56,4 H 6,0 N 20,1%

Herstellung von 9-Amino-3-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7-on (18). Eine Lösung von 3,6 g **17** in 360 ml Methanol wurde mit Raney-Nickel bei RT./Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme 855 ml; ber. 875 ml). Nach Abnutschen und Eindampfen des Filtrats i.V. wurde der Rückstand in Methanol gelöst und durch Hyflo filtriert. Kristallisation aus CH₃OH/Äther ergab 2,7 g (85%) **18**, Smp. 296–303° (Zers.).

C₁₃H₁₈N₄O (246,3) Ber. C 63,4 H 7,4 N 22,7% Gef. C 63,3 H 7,1 N 22,5%

Herstellung von 3-Methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin-7-on (19). Aus 2,7 g (11 mmol) **18** und 835 mg (12 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 2,6 g Rohprodukt und, nach Behandlung mit Aktivkohle (in Aceton), 2,1 g (82%) **19** erhalten, Smp. 189–192° (Aceton/Hexan). – IR. (CHCl₃): u.a. 3400_w, 3200_w, 1660_s.

C₁₃H₁₇N₃O (231,3) Ber. C 67,5 H 7,4 N 18,2% Gef. C 67,9 H 7,3 N 18,2%

Herstellung von [2-(2-Hydroxymethyl-4-methylpiperazinyl)-5-nitrophenyl]phenylmethanon (23) Eine Mischung von 1,3 g (5 mmol) [2-Chlor-5-nitrophenyl]phenylmethanon (**20**; Aldrich), 0,85 g (6,5 mmol) 4-Methyl-2-piperazinylmethanol (**22**) [9], 1,75 ml (10 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 5 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 15 Std. bei 150° gerührt. Nach Verteilen des Gemisches zwischen Toluol und Wasser wurden die Toluolschichten mit verd. HCl-Lösung extrahiert, die salzsauren Phasen mit NaOH alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Eindampfrückstand der über Na₂SO₄ getrockneten org. Schichten wurde aus CH₂Cl₂/Äther kristallisiert: 1,16 g (65%) **23**, Smp. 164–169°. – MS.: 355 (*M*⁺), 325, 282, 265.

C₁₉H₂₁N₃O₄ (355,4) Ber. C 64,2 H 6,0 N 11,8% Gef. C 63,9 H 6,0 N 11,7%

Der Rückstand (0,4 g) der Mutterlauge wurde an 10 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{konz. Ammoniak}$ 9:1:0,1 chromatographiert und das Nebenprodukt mit R_f 0,38 isoliert: 150 mg [2-(4-Methyl-2-piperazinyl)methoxy-5-nitrophenyl]phenylmethanon (**25**), Smp. 137–138° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (355,4) Ber. C 64,2 H 6,0 N 11,8% Gef. C 64,1 H 5,9 N 11,8%

Herstellung von [2-(2-Brommethyl-4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrophenyl]phenylmethanon (**26**). Zu einer Lösung von 3,55 g (10 mmol) **23** in 50 ml frisch über AloX (neutral) filtriertem CHCl_3 wurde bei RT. innert 10 Min. die Lösung von 8,6 g (41 mmol) Thionylbromid in 5 ml CHCl_3 getropft. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen, mit NaOH alkalisch gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und i.V. eingedampft: 3,75 g (90%) **26**, Smp. 135–137° (Äthanol).

Herstellung von 3-Methyl-9-nitro-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**28**). Eine Lösung von 3,1 g **26** in 60 ml abs. Äthanol und ca. 8 g flüssigem Ammoniak wurde 74 Std. bei 100° im Autoklaven erwärmt. Das Gemisch wurde i.V. eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt und der Eindampfrückstand der über Na_2SO_4 getrockneten org. Schichten aus Äthanol/Äther kristallisiert: 1,95 g (78%) **28**, Smp. 194–196° ([3]: Smp. 191–194°). – IR. (CHCl_3): u.a. 1620s, 1605s, 1340s. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 1,9–2,6 (m, 2 H); 2,35 (s, 3 H); 2,9 (br. d, 2 H); 3,15–3,45 (m, 2 H); 3,8 (br. s, 2 H); 7,05 (d, $J=9$, 1 H); 7,5 (br. s, 5 H); 7,90 (d, $J=3$, 1 H); 8,15 (d×d, $J_1=9$, $J_2=3$, 1 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (336,4) Ber. C 67,8 H 6,0 N 16,7% Gef. C 67,5 H 6,0 N 16,6%

Herstellung von 9-Amino-3-methyl-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**30**). Zur Lösung von 54,6 g (0,16 mol) **28** in 400 ml 6N HCl wurde bei RT. unter gutem Rühren die Lösung von 149 g (0,66 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 400 ml 6N HCl getropft. Nach 24 Std. Rühren bei RT. wurde die Lösung unter Kühlung mit NaOH auf pH 5 gestellt, verdünnte Essigsäure zugegeben und mit Äther/Essigester 1:1 extrahiert. Die org. Schichten wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft. Sie enthielten noch wenig **28**. Die essigsäuren Schichten und die NaCl-Lösungen wurden vereinigt, mit NaOH alkalisch gestellt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Schichten über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft: 38,6 g ölige Base **30**.

9-Acetamido-Derivat von **30**: Smp. 216–220° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ (348,5) Ber. C 72,4 H 6,9 N 16,1% Gef. C 71,8 H 7,1 N 15,8%

Herstellung von 3-Methyl-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**31**). Aus 10,0 g (32,6 mmol) **30** und 2,7 g (39,2 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 8 g Rohprodukt und nach Chromatographie an 300 g Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. Ammoniak}$ 9:1:0,1 6,2 g (65%) **31** erhalten, Smp. 108–111° (Petroläther; [3]: Smp. 111–114°).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (291,4) Ber. C 78,3 H 7,3 N 14,4% Gef. C 77,7 H 7,4 N 14,2%

Fumarat von **31**: Smp. 196–198° ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}$).

Herstellung von 9-Chlor-3-methyl-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**32**). Aus 20,0 g (65 mmol) **30**, 5,4 g (78 mmol) Natriumnitrit und 12,9 g (130 mmol) Kupfer(I)-chlorid wurden, wie bei **8** beschrieben, 10,1 g **32** und nach Behandlung mit Fumarsäure 16,2 g (50%) Fumarat von **32** erhalten, Smp. 218–224° (Zers.; Äthanol/Aceton; [2]: Smp. 221–222°).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3 \cdot 1,5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ Ber. C 60,0 H 5,2 Cl 7,1 N 8,4%
(500,0) Gef. ,, 59,8 ,, 5,3 ,, 7,2 ,, 8,4%

Herstellung von [2-(2-Hydroxymethyl-4-methyl-1-piperazinyl)-5-(methansulfonyl)phenyl] phenylmethanon (**24**). Aus 22,1 g (75 mmol) [2-Chlor-5-(methansulfonyl)phenyl]phenylmethanon (**21**)⁶, 12,6 g

⁶) Hergestellt durch Oxydation von 2-Chlor-5-(methylthio)benzophenon mit 30proz. H_2O_2 -Lösung in Eisessig bei 120°, Ausbeute 89%, Smp. 111–115° (Äther/Petroläther). Das 2-Chlor-5-(methylthio)phenylmethanon wurde durch *Friedel-Crafts*-Acylierung von Benzol mit 2-Chlor-5-(methylthio)benzoylchlorid mit AlCl_3 als Katalysator synthetisiert, Ausbeute 69%, Smp. 70–73° (Äther/Petroläther).

(98 mmol) 4-Methyl-2-piperazinmethanol (**22**) [9] und 34,0 ml (200 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin wurden, wie bei **23** beschrieben, 11,0 g (38%) **24** erhalten, Smp. 132–136° (CH₂Cl₂/Äther).

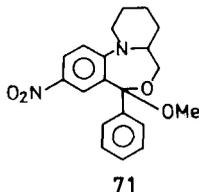
Herstellung von [2-(2-Brommethyl-4-methyl-1-piperazinyl)-5-(methansulfonyl)phenyl]phenylmethanon (27). Aus 10,0 g (25,8 mmol) **24** und 9,5 ml Thionylbromid wurden, wie bei **26** beschrieben, 11 g Rohprodukt und nach Kristallisation aus Essigester/Äther 10,1 g (87%) **27** erhalten, Smp. 162–170°.

Herstellung von 3-Methyl-9-methansulfonyl-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrazino[1,2-a][1,4]-benzodiazepin (29). Aus 10,0 g **27** (22 mmol) wurden, wie bei **28** beschrieben, 4,1 g **29** erhalten, Smp. 181–183° (Essigester/Äther). Der Eindampfrückstand der Mutterlauge (6 g) wurde an 250 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/CH₃OH konz. Ammoniak 9:1:0,1 chromatographiert; 0,8 g **29**, Smp. 184–186°; Totalausbeute 4,9 g (60%).

C₂₀H₂₃N₃O₂S Ber. C 65,0 H 6,3 N 11,4 S 8,7%
 (369,5) Gef. „ 65,1 „ 6,4 „ 11,4 „ 9,0%

Herstellung von [2-(2-Hydroxymethyl)piperidino]-5-nitrophenyl]phenylmethanon (34). Aus 65,25 g (0,25 mol) 2-Chlor-5-nitrobenzophenon (**20**; Aldrich), 57,6 g (0,5 mol) 2-Piperidinmethanol (**33**; Aldrich) und 87,5 ml (0,9 mol) *N*-Äthyl-diisopropylamin wurden, wie bei **23** beschrieben, 63 g Rohprodukt **34** und nach Behandlung des Öls bei RT. mit HBr in CH₃OH das 7-Methoxy-9-nitro-7-phenyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin (**71**) erhalten, Smp. 222–223° (CHCl₃/CH₃OH).

C₂₀H₂₂N₂O₄ (354,4) Ber. C 67,8 H 6,3 N 7,8% Gef. C 67,8 H 6,4 N 7,8%



Herstellung von [2-(2-(Brommethyl)piperidino)-5-nitrophenyl]phenylmethanon (36). Aus dem Eindampfrückstand (62 g) des Alkohols **34** wurden, wie bei **26** beschrieben, 50,0 g (50% über 2 Stufen) **36** erhalten, Smp. 158–161° (Essigester).

Herstellung von 9-Nitro-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido[1,2-a][1,4]benzodiazepin (38). Aus 45,0 g (0,11 mol) **36** wurden, wie bei **28** beschrieben, 9,1 g **38** erhalten, Smp. 130–133° (Äther). Der Mutterlaugeeindampfrückstand wurde an 500 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/Cyclohexan/Diäthylamin 5:4:1 chromatographiert; 7,8 g **38**, Smp. 131–133°; Gesamtausbeute 48%. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,7 (br. s, 6 H); 2,7–4,0 (m, 5 H); 7,05 (d, J=9, 1 H); 7,5 (br. s, 5 H); 7,90 (d, J=3, 1 H); 8,25 (d×d, J₁=9, J₂=3, 1 H).

C₁₉H₁₉N₃O₂ (321,4) Ber. C 71,0 H 6,0 N 13,1% Gef. C 71,0 H 6,0 N 13,2%

Herstellung von 9-Amino-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido[1,2-a][1,4]benzodiazepin (40). Aus 11,8 g (36,7 mmol) **38** und 27,3 g (121 mmol) SnCl₂ · 2 H₂O wurden, wie bei **30** beschrieben, 1,0 g **38** und 7,7 g (72%) **40** erhalten, Smp. 133–134° (Äther).

9-Acetamido-Derivat von **40**: Smp. 215–219° (CH₂Cl₂/Äther).

C₂₁H₂₃N₃O (333,4) Ber. C 75,6 H 7,0 N 12,6% Gef. C 74,8 H 7,1 N 12,4%

Herstellung von 7-Phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido[1,2-a][1,4]benzodiazepin (41). Aus 4,0 g (13,7 mmol) **40** und 1,1 g (15,9 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 2,2 g (58%) **41** erhalten, Smp. 135–138° (Äther).

C₁₉H₂₀N₂ (276,4) Ber. C 82,6 H 7,3 N 10,1% Gef. C 82,9 H 7,5 N 10,1%

Herstellung von 9-Chlor-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido[1,2-a][1,4]benzodiazepin (42). Aus 1,0 g (3,4 mmol) **40**, 275 mg (4 mmol) Natriumnitrit und 680 mg (6,9 mmol) Kupfer(I)chlorid wurden, wie bei **8** beschrieben, 0,6 g Rohprodukt und nach Filtration über wenig Alox (neutral) mit Äther 580 mg (55%) **42** erhalten, Smp. 78–81° (Äther/Petroläther).

C₁₉H₁₉ClN₂ (310,8) Ber. C 73,4 H 6,2 N 9,0% Gef. C 73,7 H 6,4 N 9,0%

Herstellung von [2-(2-Hydroxymethyl)piperidino-5-(methansulfonyl)phenyl]phenylmethanon (**35**). Aus 18,4 g (62 mmol) 2-Chlor-5-(methansulfonyl)benzophenon (**21**)⁶, 18,7 g (162 mmol) 2-Piperidinmethanol (**33**; Aldrich) und 22 ml (128 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin wurden, wie bei **23** beschrieben, 14,4 g (61%) **35** erhalten, Smp. 165–169° (CH₂Cl₂/Äther).

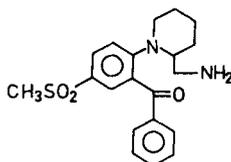
C₂₀H₂₃NO₄S (373,5) Ber. C 64,3 H 6,2 N 3,8% Gef. C 63,9 H 6,2 N 3,8%

Herstellung von [2-(2-Brommethyl)piperidino-5-(methansulfonyl)phenyl]phenylmethanon (**37**). Aus 12,0 g (32 mmol) **35** und 7,0 ml Thionylbromid wurden, wie bei **26** beschrieben, 9,0 g (64%) **37** erhalten, Smp. 111–115° (Essigester).

Herstellung von 9-Methansulfonyl-7-phenyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**39**). Aus 9,0 g **37** wurden, wie bei **28** beschrieben, 9,5 g Rohprodukt und nach Chromatographie an 220 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/Cyclohexan/Diäthylamin 5:4:1 4,2 g öliges **39** vom Rf 0,50 [**39** · HBr: 4,0 g (45%), Zers. ab 270° (Äthanol)] und 2,4 g (31%) 2-(2-(Aminomethyl)piperidino-5-(methansulfonyl)benzophenon (**72**) vom Rf 0,40 und Smp. 162–164° (Essigester/Äther) erhalten. – ¹H-NMR. von **39** (Base; 60 MHz, CDCl₃): u.a. 2,95 (s, 3 H); 7,1 (d, J=9, 1 H); 7,25 (br. s, 5 H); 7,55 (d, J=2, 1 H); 7,90 (d × d, J₁=9, J₂=2, 1 H).

C₂₀H₂₂N₂O₂S · HBr Ber. C 55,2 H 5,3 Br 18,4 N 6,4%
(435,4) Gef. „ 55,1 „ 5,4 „ 18,2 „ 6,4%

¹H-NMR. von **72** (60 MHz, CDCl₃): u.a. 1,8 (br. s, 2 mit D₂O austauschbare H); 2,9 (s, 3 H); 7,2 (d, J=9, 1 H); 7,4 (s, 5 H); 7,8 (d × d, J₁=9, J₂=2,5, 1 H); 7,9 (d, J=2,5, 1 H).



72

Herstellung von [2-(2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl)-5-nitrophenyl]phenylmethanon (**44**). Aus 6,26 g (24 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzophenon (**20**; Aldrich), 3,14 g (31 mmol) 2-Pyrrolidinmethanol (**43**)⁷ und 8,3 ml (48 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin wurden, wie bei **23** beschrieben, 9,1 g fester Schaum erhalten. Dieses Rohprodukt wurde direkt für die nächste Stufe verwendet. – MS.: 326 (M⁺), 295, 230.

Herstellung von [2-(2-Brommethyl-1-pyrrolidinyl)-5-nitrophenyl]phenylmethanon (**45**). Aus 9,1 g **44** und 6,4 ml Thionylbromid wurden, wie bei **26** beschrieben, 7,5 g **45** erhalten, Smp. 105–109° (Äther).

Herstellung von 8-Nitro-6-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**46**). Aus 15,0 g **45** wurden, wie bei **28** beschrieben, 11 g Rohprodukt und nach Kristallisation aus Äther 8,0 g (67%) **46** mit Smp. 226–228° erhalten.

C₁₈H₁₇N₃O₂ (307,4) Ber. C 70,3 H 5,6 N 13,7% Gef. C 69,6 H 5,6 N 13,5%

Herstellung von 8-Amino-6-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**47**). Aus 6,8 g (22 mmol) **46** und 16,7 g (74 mmol) SnCl₂ · 2 H₂O wurden, wie bei **30** beschrieben, 3,0 g **46** und 3,0 g (49%) **47** erhalten, Smp. 134–138° (Äther).

8-Acetamido-Derivat von **47**: Smp. 171–175° (Essigester).

C₂₀H₂₁N₃O (319,4) Ber. C 75,2 H 6,6 N 13,2% Gef. C 74,7 H 6,6 N 12,8%

Herstellung von 8-Chlor-6-phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin (**48**). Aus 3,8 g (13,7 mmol) **47**, 1,1 g (16 mmol) Natriumnitrit und 2,65 g (26 mmol) Kupfer(I)chlorid wurden, wie bei **8** beschrieben, 2,3 g Rohprodukt, nach Filtration über wenig Alox (neutral) mit Äther und Behandlung mit Bromwasserstoffsäure 2,2 g (42%) **48** · HBr vom Smp. 262–268° (Äthanol/Äther) erhalten.

C₁₈H₁₇ClN₂ · HBr Ber. C 57,2 H 4,8 Br 21,2 N 7,4%
(377,7) Gef. „ 57,2 „ 4,9 „ 21,2 „ 7,6%

⁷) Hergestellt durch Reduktion von DL-Pyroglytaminsäure (DL-5-Oxoprolin; *Fluka*) mit LiAlH₄ in siedendem THF; Ausbeute 72%, Sdp. 92–93°/10 Torr.

2. Herstellung der 4,1-Benzoxazepine. – Herstellung von 3-Methyl-9-nitro-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (**14**). a) Aus **13**. In 300 ml Toluol/Triäthylamin 5:1 wurden 50,0 g **13** 46 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde dann abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit Äther gewaschen: 41,9 g (98%) **14**, Smp. 144–149°.

b) Aus 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-äthylester (**11**) und 4-Methyl-2-piperazinmethanol (**12**). Eine Mischung von 172,7 g (0,81 mol) **11** [10], 116,0 g (0,89 mol) **12** [9], 157,0 g (1,21 mol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 470 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 24 Std. bei 50° und 24 Std. bei 100° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **13** beschrieben. Kristallisation aus CH₂Cl₂/Äther lieferte 179,9 g (80%) **14**, Smp. 145–150°. – IR. (CHCl₃): u.a. 1735s, 1340s, 1330s. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 2,40 (s, 3 H); 2,0–2,65 (m, 2 H); 2,65–3,7 (br. m, 5 H); 4,15 (d×d, J₁=13, J₂=3, 1 H); 4,55 (d×d, J₁=13, J₂=4, 1 H); 7,0 (d, J=9, 1 H); 8,25 (d×d, J₁=9, J₂=3, 1 H); 8,50 (d, J=3, 1 H).

Hydrochlorid von **14**: Smp. 268–272° (Zers.; Methanol).

C₁₃H₁₅N₃O₄·HCl (313,7) Ber. C 49,8 H 5,1 N 13,4% Gef. C 49,3 H 5,3 N 13,3%

Herstellung von 9-Amino-3-methyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (**50**). In 700 ml Essigester wurden 35,6 g **14** mit Raney-Nickel bei RT./Normaldruck hydriert. Das zum Teil auskristallisierte Produkt wurde durch Zugabe von ca. 200 ml CH₃OH und leichtes Erwärmen in Lösung gebracht, der Katalysator abgenutscht und das Filtrat i.V. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft; 29,3 g (92%) **50**, Smp. 216–219°.

C₁₃H₁₇N₃O₂ (247,3) Ber. C 63,1 H 6,9 N 17,0% Gef. C 63,1 H 6,9 N 17,0%

9-Acetamido-Derivat von **50**: Smp. 213–215° (Aceton/Äther).

C₁₅H₁₉N₃O₃ (289,3) Ber. C 62,3 H 6,6 N 14,3% Gef. C 62,2 H 6,8 N 14,2%

Herstellung von 9-Chlor-3-methyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (**51**). Aus 5,0 g (20,2 mmol) **50**, 1,7 g (24,2 mmol) Natriumnitrit und 4,0 g (40,4 mmol) Kupfer(I)chlorid wurden, wie bei **8** beschrieben, nach Filtration durch wenig Alox (basisch) mit Essigester 4,2 g (77%) **51** erhalten, Smp. 164–166° (Aceton/Äther).

C₁₃H₁₅ClN₂O₂ Ber. C 58,5 H 5,7 Cl 13,3 N 10,5%
(266,7) Gef. „ 58,4 „ 5,7 „ 13,1 „ 10,8%

Herstellung von 3-Methyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (**52**). Aus 23,9 g (96,6 mmol) **50** und 7,3 g (106 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 22 g Rohprodukt und nach Kristallisation aus Äther 17,8 g (79%) **52** mit Smp. 107–108° erhalten.

Hydrochlorid von **52**: Smp. 275° (Zers.; CH₃OH/Aceton).

C₁₃H₁₆N₂O₂·HCl Ber. C 58,1 H 6,4 Cl 13,2 N 10,4%
(268,7) Gef. „ 58,0 „ 6,5 „ 13,3 „ 10,6%

Herstellung von 3-Methyl-9-nitro-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-ol (**54**). Zu einer Lösung von 7,0 g **15** in 70 ml Toluol wurden bei –70° innert 150 Min. 20,7 ml 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol getropft. Nach 1 Std. Rühren bei –70° wurde bei –50° zuerst Wasser, dann Essigester zugegetropft, dann 1 Std. bei RT. gerührt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Der Rückstand (6,3 g) der über Na₂SO₄ getrockneten org. Schichten wurde an 100 g Alox (basisch) mit CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 bis 90:10 chromatographiert; 3,4 g (49%) **54**, Smp. 150–155° (CH₃OH/Äther). – IR. (CHCl₃): u.a. 3600w, 3400w, 1520s, 1340s, 1100m. – ¹H-NMR. (60 MHz, (D₆) DMSO): u.a. 2,2 (s, im Verhältnis ca. 1:2 aufgespalten, 3 H; Diastereomerenengemisch); 6,0 (s, 1 H); 7,2 (br. s, 1 mit D₂O austauschbares H). – MS.: 279 (M⁺), 249, 248, 206, 189.

C₁₃H₁₇N₃O₄ (279,3) Ber. C 55,9 H 6,1 N 15,0% Gef. C 56,0 H 6,5 N 15,2%

Herstellung von 9-Chlor-3-methyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-ol (**55**). Aus 4,0 g **51** und 25,1 ml 20proz. Lösung von DIBAH in Toluol wurden, wie bei **54** beschrieben, 3,8 g Rohprodukt und nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Äther 1,1 g (27%) **55** vom Smp. 134–135° er-

halten. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 2,4 (Signal im Verhältnis ca. 2:3 aufgespalten, 3 H; Diastereomergemisch).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ Ber. C 58,1 H 6,4 Cl 13,2 N 10,4%
(268,7) Gef. „ 58,4 „ 6,4 „ 13,4 „ 10,3%

Herstellung von 3-Methyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-ol (56). Aus 606 mg **52** und 2,5 ml 20proz. Lösung von DIBAH in Toluol wurden, wie bei **54** beschrieben, 600 mg Rohprodukt und nach Kristallisation aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ 260 mg (44%) **56** vom Smp. 112–116° erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 2,4 (Signal im Verhältnis 2:3 aufgespalten, 3 H; Diastereomergemisch).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (234,3) Ber. C 66,6 H 7,7 N 12,0% Gef. C 66,6 H 7,3 N 11,7%

Herstellung von 9-Nitro-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (49). Eine Mischung von 92,1 g (0,43 mol) 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure-äthylester (**11**) [10], 65,5 g (0,43 mol) 2-Piperidinmethanol (**33**; Aldrich), 186,0 ml (1,09 mol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 650 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 18 Std. bei 50° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **13** beschrieben. Kristallisieren aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ ergab 75,8 g **49**, Smp. 167–169°. Die Mutterlauge wurde i.V. eingedampft, der Rückstand (67,7 g) in 340 ml Toluol und 68 ml Triäthylamin gelöst und 36 Sid. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde i.V. auf 100 ml eingedampft: 27,1 g **49**, Smp. 167–169° (Äther); Totalausbeute 91%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262,3) Ber. C 59,5 H 5,4 N 10,7% Gef. C 60,0 H 5,4 N 10,8%

Herstellung von 9-Amino-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-on (53). In 400 ml Essigester wurden 20,0 g **49** mit Raney-Nickel bei RT./Normaldruck hydriert. Die Hydrierlösung wurde mit Aktivkohle versetzt, genutscht und das Filtrat i.V. eingedampft: 15,8 g (89%) **53**, Smp. 166–168° (Essigester).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232,3) Ber. C 67,2 H 6,9 N 12,1% Gef. C 67,2 H 6,9 N 12,1%

Herstellung von 9-Nitro-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin-7-ol (57). Aus 656 mg (2,5 mmol) **49** und 2,5 ml 20proz. Lösung von DIBAH in Toluol wurden, wie bei **54** beschrieben, 700 mg Rohprodukt und nach Chromatographie mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz. Ammoniak}$ 9:1:0,1 215 mg (32%) **57** erhalten, Rf 0,70. Smp. 120–124° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petroläther}$). – IR. (CHCl_3): u.a. 3600w, 3400w, 1520s, 1350s, 1120s. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): u.a. 5,9 (br. s, 1 mit D_2O austauschbares H); 6,1 (s, 1 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (264,3) Ber. C 59,1 H 6,1 N 10,6% Gef. C 59,3 H 6,1 N 10,8%

Herstellung von 3-Methyl-9-nitro-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (62). Zu einer Lösung von 10,0 g (36 mmol) **14** in 100 ml Methanol wurden bei 40° portionenweise 2,8 g (72 mmol) NaBH_4 gegeben. Dann wurde 3 Std. bei 15° (Kühlung nötig) und 20 Std. bei RT. gerührt, Wasser zugegeben, i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen verd. Na_2CO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 verteilt. Der Eindampfrückstand (11,0 g) der über Na_2SO_4 getrockneten org. Schichten wurde in 54 ml 50proz. H_2SO_4 -Lösung gelöst, die Lösung 45 Min. auf 120° erwärmt, dann unter Eiskühlung mit NaOH alkalisch gestellt, filtriert und das Filtrat mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand der über Na_2SO_4 getrockneten org. Schichten wurde aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ kristallisiert: 8,1 g (85%) **62**, Smp. 120–121°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (263,3) Ber. C 59,3 H 6,5 N 16,0% Gef. C 59,6 H 6,6 N 16,0%

Herstellung von 9-Amino-3-methyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (66). In 200 ml Methanol wurden 9,4 g **62** mit Raney-Nickel bei RT./Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abgenutscht, das Filtrat i.V. eingedampft, der Rückstand (7,8 g) in CH_2Cl_2 gelöst und über 40 g Alox (neutral) filtriert: 6,5 g (78%) amorphes **66**.

9-Acetamido-Derivat von **66**: Smp. 170–173° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (275,4) Ber. C 65,4 H 7,7 N 15,3% Gef. C 64,9 H 7,7 N 15,3%

Herstellung von 9-Chlor-3-methyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (67). Aus 8,8 g (37,7 mmol) **66**, 3,12 g (45,2 mmol) Natriumnitrit und 7,5 g (75,5 mmol) Kupfer(I)chlorid

wurden, wie bei **8** beschrieben, 7,8 g Rohprodukt und nach Behandlung mit Maleinsäure 8,2 g (59%) Maleinat von **67** erhalten, Smp. 152–155° (Aceton).

$C_{17}H_{21}ClN_2O_5$ (368,8) Ber. C 55,4 H 5,7 N 7,6% Gef. C 55,1 H 5,9 N 7,7%

Herstellung von 3-Methyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (68). Aus 2,0 g (8,6 mmol) **66** und 650 mg (9,4 mmol) Natriumnitrit wurden, wie bei **6** beschrieben, 1,3 g Rohprodukt und nach Behandlung mit Salzsäure 1,27 g (58%) **68** · HCl erhalten, Smp. 255° (Subl.; Methanol/Aceton).

$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (254,8) Ber. C 61,3 H 7,5 N 11,0% Gef. C 61,4 H 7,8 N 10,9%

Herstellung von 9-Nitro-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin (63). Aus 20,0 g (76,3 mmol) **49**, 6,0 g (152,5 mmol) NaBH₄ und 104 ml 50proz. H₂SO₄-Lösung wurden, wie bei **62** beschrieben, 22 g Rohprodukt und nach Filtration über 220 g Alox (neutral) mit Äther 15,3 g (81%) **63** erhalten, Smp. 93–96° (Äther).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,3) Ber. C 62,9 H 6,5 N 11,3% Gef. C 63,2 H 6,6 N 11,3%

Herstellung von 9-Amino-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin (69). In 90 ml Methanol wurden 4,5 g **63** mit Raney-Nickel bei RT./Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 1,22 l H₂ (ber. 1,22 l) wurde abgenutscht, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert: 3,5 g (88%) **69**, Smp. 75–78°.

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Ber. C 71,5 H 8,3 N 12,8% Gef. C 71,1 H 8,1 N 12,7%

Herstellung von 9-Chlor-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a][4,1]benzoxazepin (70). Aus 6,0 g (27,5 mmol) **69**, 2,3 g (33,1 mmol) Natriumnitrit und 5,4 g (54,9 mmol) Kupfer(I)chlorid wurden, wie bei **8** beschrieben, 6,2 g Rohprodukt erhalten. Nach Filtration über 60 g Florisil mit CH₂Cl₂ und Behandlung der öligen Base mit Salzsäure wurden 3,8 g (50%) **70** · HCl isoliert, Smp. 138° (Subl.; Aceton).

$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ Ber. C 56,9 H 6,2 Cl 25,9 N 5,1%
(274,2) Gef. „ 57,1 „ 6,4 „ 25,8 „ 5,0%

Herstellung von 1-[2-(Hydroxydiphenylmethyl)phenyl]-4-methyl-2-piperazinmethanol (60). Zu einer aus 2,2 g (90 mmol) Magnesium und 14,2 g (90 mmol) Brombenzol hergestellten Lösung von Phenylmagnesiumbromid in 70 ml absolutem Äther wurde bei RT. innert 15 Min. die Lösung von 7,0 g (30,1 mmol) **52** in 140 ml Tetrahydrofuran getropft. Dann wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung auf eine Mischung von Eis, NH₄Cl und wenig Ammoniaklösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingedampft. Kristallisieren des Rückstands (13,7 g) aus CH₂Cl₂/Äther ergab 8,6 g (73%) **60**, Smp. 196–198°.

$C_{25}H_{28}N_2O_2$ (388,5) Ber. C 77,3 H 7,3 N 7,2% Gef. C 76,9 H 7,4 N 7,2%

Herstellung von 3-Methyl-7,7-diphenyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (64). Eine Lösung von 5,0 g **60** in 25 ml 50proz. H₂SO₄-Lösung wurde 1 Std. auf 100° erwärmt, dann mit Eis/NaOH alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Eindampfrückstand (4,6 g) der über Na₂SO₄ getrockneten org. Schichten wurde in Äther mit Aktivkohle behandelt: 1,9 g (40%) **64**, Smp. 132–139° (Äther/Hexan).

$C_{25}H_{26}N_2O$ (370,5) Ber. C 81,0 H 7,1 N 7,6% Gef. C 80,3 H 7,2 N 7,4%

Herstellung von 1-[2-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)phenyl]-4-methyl-2-piperazinmethanol (61). Aus 3,0 g (125 mmol) Magnesium, 17,8 g (125 mmol) Methyljodid und 8,3 g (35,7 mmol) **52** wurden, wie bei **60** beschrieben, 8,2 g gelbes Harz erhalten, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde. Eine Probe wurde aus CH₂Cl₂/Äther kristallisiert: Smp. 213–216° (Zers.).

Herstellung von 3,7,7-Trimethyl-2,3,4,4a,5,7-hexahydro-1H-pyrazino[1,2-a][4,1]benzoxazepin (65). Aus 8,4 g **61** wurden, wie bei **64** beschrieben, 5,3 g Rohprodukt und nach Behandlung mit Salzsäure 4,6 g (51%) **65** · HCl erhalten, Smp. 255–265° (Zers., CH₃OH/Äther).

$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$ (282,8) Ber. C 63,7 H 8,2 N 9,9% Gef. C 63,7 H 8,0 N 10,1%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *F. Hunziker, R. Fischer, P. Kipfer, J. Schmutz, H.R. Bürki, E. Eichenberger & T.G. White*, Eur. J. Med. Chem. 16, 391 (1981).
- [2] *R.G. Smith, R.A. Lucas & J.W.F. Wasley*, J. Med. Chem. 23, 952 (1980).
- [3] *H. Liepmann, R. Hueschens, W. Milkowski, H. Zeugner, I. Hell & K.U. Wolf*, EP008045 (1980); Chem. Abstr. 93, 204701j (1980).
- [4] *C. Someswara Rao, M.P. Dave, P.N. Mody & A.D. Pandya*, Indian J. Chem. 14B, 999 (1976).
- [5] *B.S. Pedersen, S. Scheibye, N.H. Nilson & S.O. Lawesson*, Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 299 (1978).
- [6] *J.W. Scherren, P.H.J. Ooms & R.J.F. Nivard*, Synthesis 1973, 149.
- [7] *K. Ziegler, K. Schneider & J. Schneider*, Ann. Chem. 623, 9 (1959); *E. Winterfeldt*, Synthesis 1975, 617.
- [8] *H.C. Brown & Y. Moon Choi*, Synthesis 1981, 439; *S.W. Chaikin & W.G. Brown*, J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949).
- [9] *E. Jucker & E. Rissi*, Helv. Chim. Acta 45, 2383 (1962).
- [10] *M. Bil*, Chem. Ind. 1970, 892.